

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

kirim[®] 2,5
kirim[®] 5T

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Bromocriptinmesilat

1 Tablette kirim[®] 2,5 enthält 2,87 mg Bromocriptinmesilat entsprechend 2,5 mg Bromocriptin

1 Tablette kirim[®] 5T enthält 5,74 mg Bromocriptinmesilat entsprechend 5 mg Bromocriptin.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, taillenförmige Tabletten, mit je einer Bruchkerbe auf Ober- und Unterseite.

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Idiopathische und postenzephalitische Parkinson-Krankheit.

Hinweis:

kirim[®] wird entweder in Monotherapie oder als Zusatzmedikation zur Levodopa-Behandlung verabreicht, insbesondere bei solchen Patienten, die nicht ausreichend auf Levodopa ansprechen.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Dosierung und Anwendungsdauer sind von Art und Schwere der Erkrankung abhängig.

Die Behandlung wird individuell mit niedrigen Anfangsdosen „einschleichend“ begonnen, wozu sich die Dosisstärke mit 2,5 mg Bromocriptin eignet. Höhere Tagesdosen sind nur selten bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium erforderlich und gewährleisten keinen besseren Therapieerfolg.

Danach wird in Abhängigkeit von der Indikation bis zur erforderlichen Erhaltungsdosis gesteigert (Dosisstufung), wozu sich Dosisstärken zu 5 mg oder 10 mg Bromocriptin eignen.

Dosierungsrichtlinien:

Idiopathische postenzephalitische Parkinson-Krankheit:

Im Allgemeinen wird die Behandlung mit Tabletten zu 2,5 mg Bromocriptin (kirim[®] 2,5) eingeleitet.

Während der 1. Woche gibt man täglich ½ Tablette kirim[®] 2,5 (entsprechend 1,25 mg Bromocriptin) abends. Diese Dosis sollte langsam erhöht werden, z. B. pro Woche um ½ Tablette (entsprechend 1,25 mg Bromocriptin) täglich, bis zu 3 mal 1 Tablette (entsprechend 7,5 mg Bromocriptin pro Tag) täglich in der 6. Woche.

Sollte eine höhere Dosis von Bromocriptin erforderlich sein, ist die bisherige Dosis schrittweise (durch Dosisstufung) und indi-

viduell zu erhöhen. Höhere Dosen sind nur selten bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zweckmäßig.

Die maximale Dosis beträgt 30 mg Bromocriptin pro Tag.

Bei Erreichen einer täglichen Dosis von 2 mal 2 Tabletten kirim[®] 2,5 (entsprechend 10 mg Bromocriptin) kann auf 2 mal 1 Tablette kirim[®] 5T umgestellt werden, wenn bei der bisherigen Dosierung keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten sind (Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen).

Das oben angegebene Dosierungsschema gilt sowohl für die Mono- wie für die Kombinationstherapie mit Levodopa (mit oder ohne Dekarboxylasehemmer). Eine Dosisverringerung von Levodopa ist oft möglich. Sie sollte stufenweise vorgenommen werden, nach entsprechender Anpassung der Bromocriptin-Dosis, bis zum Erreichen des optimalen therapeutischen Effektes. Gegebenenfalls kann Levodopa ganz abgesetzt werden.

Bei Langzeitbehandlung mit hohen Dosen über 20 mg/Tag über 6 Monate und länger hinweg wurden die unter den Nebenwirkungen aufgeführten, pleuropulmonalen Symptome und Pleuraergüsse beobachtet, welche sich teilweise nach Absetzen der Therapie zurückbildeten.

Über 3 mal 5 mg hinausgehende Tagesdosen können in Form von Kapseln zu 10 mg Bromocriptin gegeben werden, wenn bei der bisherigen Dosierung keine Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sind teilbar.

Grundsätzlich soll die Einnahme von kirim[®] nicht auf nüchternen Magen erfolgen, sondern nur während der Mahlzeiten oder nach den Mahlzeiten. Dies führt zu einer verzögerten Resorption der Substanz und damit zu einer deutlichen Reduktion von Nebenwirkungen. Die Tabletten werden mit etwas Flüssigkeit unzerkaut geschluckt.

Für die Indikation Parkinson-Krankheit ist keine bestimmte Begrenzung der Anwendungsdauer vorgesehen. In der Regel handelt es sich bei der Parkinson-Krankheit um eine Langzeitanwendung. Die Unbedenklichkeit bei Anwendung von mehr als 2 Jahren bei Parkinsonpatienten wurde bisher nicht ausreichend überprüft.

Bei Langzeitbehandlung werden regelmäßige Kontrollen der Leber- und Nierenfunktionen empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

kirim[®] darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Ergotalkaloiden (oder gegen einen der anderen Inhaltsstoffe)
- Schwangerschaftstoxikose
- unkontrollierter Hypertonie
- koronarer Herzerkrankung und arteriellen Verschlusskrankheiten
- schweren psychischen Störungen
- Bei Langzeitbehandlung: Echokardiographischer Nachweis einer Herzklappenerkrankung vor der Behandlung.

Bei der Verabreichung hoher Dosen Bromocriptin (über 10 mg/Tag) ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit

- psychischen Störungen in der Vorgeschichte (anamnestische und manifeste Verwirrheitszustände, Halluzinationen und andere Symptome)
- schwerem hirnorganischem Psychosyndrom
- schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen (wie z. B. schwere symptomatische orthostatische Hypotonie, medikamentös behandelte Bluthochdruck und gleichzeitige Kombination mit antihypertensiven und anderen blutdruckbeeinflussenden Arzneimitteln)
- Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren sowie Blutungen im Magen-Darmtrakt (auch in der Vorgeschichte).

Diese Patienten sind gegebenenfalls von einer Behandlung mit kirim[®] in hohen Dosen auszuschließen.

Vorsicht ist auch bei Patienten mit Lebererkrankungen geboten, da die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Bromocriptin bei diesen Patienten nicht belegt ist.

Über die Anwendung von Bromocriptin bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Erkenntnisse vor.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Klinische Erfahrungen zeigen, dass einige Nebenwirkungen von Bromocriptin, z. B. Brechreiz oder Erbrechen, von Domperidon, einem peripheren Dopamin-Antagonisten, gelindert bzw. aufgehoben werden können. Der therapeutische Nutzen einer solchen Zusatztherapie ist vom Dosisverhältnis zwischen Bromocriptin und Domperidon abhängig. Daher muss sowohl die Zweckmäßigkeit der Anwendung wie die Dosis von Domperidon vom behandelnden Arzt individuell bestimmt werden.

Abnorme Laborparameter wie Anstieg von Harnstoff, Harnsäure, alkalischer Phosphatase, SGOT, SGPT, Gamma-GT, CPK wurden beobachtet. Diese Erscheinungen sind vorübergehend und ohne bekannte klinische Relevanz.

In niedriger Dosierung sind Nebenwirkungen schwach ausgeprägt und meist reversibel, in hoher Dosierung und bei Langzeitbehandlung treten sie stärker ausgeprägt auf. Über das Absetzen von kirim[®] muss im Einzelfall entschieden werden. In der Regel bilden sich die Nebenwirkungen nach Dosisverringerung von Bromocriptin und/oder der Levodopa-Präparate zurück.

Nach Absetzen der Therapie mit kirim[®] wurde gelegentlich das Auftreten von Galaktorrhoe beobachtet.

In seltenen Fällen wurde bei Gabe hoher Dosen Bromocriptin allein oder gleichzeitiger Gabe von Levodopa-Präparaten nach dem Absetzen der Behandlung das Auftreten von Sinnestäuschungen (Halluzinationen) über einige Wochen hinweg beobachtet.

Spielsucht/pathologisches Spielen, Libido-steigerung und Hypersexualität wurde bei Patienten, die Dopamin-Agonisten ein-

schließlich kirim[®] zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung angewendet haben, berichtet.

Bei Patienten unter Bromocriptintherapie, besonders bei langdauernder und hochdosierter Behandlung, wurden gelegentlich sowohl Pleura- und Perikardergüsse als auch Pleura- und Lungenfibrosen und eine konstriktive Perikarditis beobachtet. Patienten mit unklaren pleuropulmonalen Symptomen sollten sorgfältig untersucht und die Beendigung der Bromocriptintherapie sollte erwogen werden.

Besonders unter langdauernder und hochdosierter Bromocriptinbehandlung wurde bei einigen wenigen Patienten eine retroperitoneale Fibrose berichtet. Zur Früherkennung der retroperitonealen Fibrose im noch reversiblen Stadium sollten Patienten aus dieser Gruppe auf entsprechende Symptome hin (wie Rückenschmerzen, Ödeme in den Unterschenkeln, eingeschränkte Nierenfunktion) beobachtet werden. Wenn fibrotische Veränderungen im Retroperitonealraum diagnostiziert werden oder bei Verdacht darauf ist die Behandlung mit Bromocriptin zu beenden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten kirim[®] nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Obwohl Wechselwirkungen mit anderen Ergotalkaloiden (z. B. Methylergometrin) nicht nachgewiesen wurden, wird von einer gleichzeitigen Einnahme von Bromocriptin nach der Entbindung und im Wochenbett abgeraten.

Bei vorausgegangener oder gleichzeitiger Behandlung mit auf den Blutdruck einwirkenden Arzneimitteln ist besondere Vorsicht geboten.

Bei der Kombinationstherapie mit Levodopa-Präparaten sollte nach der Dosissteigerung von Bromocriptin die Levodopa-Dosis reduziert werden, um das Auftreten von Levodopa-typischen Nebenwirkungen zu verringern.

Die Wirkung von Bromocriptin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Dopamin-Antagonisten (z. B. bestimmter Neuroleptika aus der Phenothiazin- oder Butyrophenongruppe) abgeschwächt bzw. aufgehoben werden. Eine Dosisanpassung ist entsprechend vorzunehmen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Josamycin) kann der Plasmaspiegel von Bromocriptin erhöht und seine Wirkung damit verlängert und/oder verstärkt werden.

Octreotid (ein ähnlich der körpereigenen Substanz Somatostatin wirkendes, synthetisch hergestelltes Peptid, das zur Behandlung bestimmter endokriner Tumore oder Akromegalie dient) kann die Bioverfügbarkeit von Bromocriptin erhöhen und dadurch die Wirkung verstärken.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Griseofulvin kann die Wirkung von Bromocriptin aufgehoben werden.

Tamoxifen (Antiestrogen) kann die Wirkung von Bromocriptin aufheben.

Bromocriptin vermindert die Alkoholverträglichkeit (Alkoholintoleranz). Daher sollte der Patient auf gleichzeitigen Alkoholgenuß während der Therapie verzichten.

4.6 Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit

Die Ursache der Sterilität ist vor Therapiebeginn abzuklären. Bei Diagnose eines Hypophysenadenoms sollte das Eintreten einer Schwangerschaft durch entsprechende Maßnahmen verhindert werden.

Stehen einem Kinderwunsch keine medizinischen Bedenken entgegen, sollte die Behandlung mit Bromocriptin umgehend nach Feststellung der Empfängnis eingestellt werden, es sei denn, dass eine spezielle Indikation zur Fortführung der Therapie besteht. Nach dem Absetzen von Bromocriptin wurde keine erhöhte Fehlgeburtsrate beobachtet. Während der Schwangerschaft sollte Bromocriptin nur angewendet werden, wenn eine Indikation zur Fortführung der Therapie während dieser Zeit gegeben ist. Eine regelmäßige ärztliche Kontrolle der Schwangeren und des Schwangerschaftsverlaufes wird empfohlen.

Bromocriptin durchdringt die Plazentaschranke. Hinweise auf teratogene oder andere embryotoxische Eigenschaften von Bromocriptin bei Einnahme in der Frühschwangerschaft sind bisher nicht bekannt.

Wegen seiner Prolaktin-senkenden Eigenschaften sollte Bromocriptin in der Stillzeit nur angewendet werden, wenn Auswirkungen auf die Milchproduktion erwünscht sind.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zu plötzlichem Blutdruckabfall, zentralnervösen und Kreislaufstörungen, Tagesmüdigkeit und Schlafattacken führen (siehe Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen). Im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen muss mit dem Auftreten dieser Erscheinungen gerechnet werden. Der behandelnde Arzt entscheidet in jedem Einzelfall unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der Dosierung, ob auf entsprechende Tätigkeiten verzichtet werden muss.

Vorsicht ist zu Beginn der Behandlung geboten. Auf die Einnahme von Alkohol sollte wegen einer verminderten Alkoholverträglichkeit verzichtet werden (siehe Abschnitt 4.5, Wechselwirkungen).

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen treten **dosisabhängig** und besonders zu Beginn der Therapie mit kirim[®] sowie bei gleichzeitiger Begleitmedikation mit Antihypertensiva oder Levodopa-Präparaten auf.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Gastrointestinaltrakt:

Sehr häufig: Übelkeit Erbrechen, Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Diarrhoe, Oberbauchbeschwerden, Krämpfe, Dyspepsie), Appetitlosigkeit, Verstopfung,
Selten: Gastrointestinale Blutungen

Nervensystem und Sinnesorgane:

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, depressive Verstimmung
Häufig: psychomotorische Unruhe, Schlafstörungen, Sehstörungen, visuelle Halluzinationen, Psychosen, Verwirrtheit, Benommenheit, Angst, Nervosität, Dyskinesie/Ataxien
Gelegentlich: Parästhesien, Ohrenklingeln
Selten: Dysarthrie
Sehr selten: Somnolenz, ausgeprägte Schläfrigkeit während des Tages und plötzliche Schlafanfalle

Herz-Kreislauf-System:

Sehr häufig: Synkope
Gelegentlich: Blutdruckabfall, insbesondere bei Lagewechsel (Orthostase), bis hin zum Kollaps, der mit Bradykardie einhergehen kann und entsprechend behandelt werden muss (vgl. Hinweise zur Teilnahme im Straßenverkehr). Das Auslösen von Angina pectoris-Anfällen wurde ebenfalls beobachtet.
Selten: Arrhythmien, ventrikuläre Tachykardie
Sehr selten: Herzklappenveränderungen (einschließlich Regurgitation) und damit verbundene Erkrankungen (Perikarditis und Perikarderguss).

Niere und ableitende Harnwege:

Häufig: Miktionsbeschwerden (Harnretention, Inkontinenz, häufiges Wasserlassen)

Haut:

Häufig: allergische Hautreaktionen, schmerzhafte Schwellungen (Ödeme) und Rötung der Gliedmaßen (Erythromelalgie), insbesondere der Füße und Knöchel

Muskulatur:

Häufig: Muskelkrämpfe in den Beinen und Füßen

Sonstiges:

Häufig: Mundtrockenheit, Gefühl der verstopften Nase, Haarausfall
Gelegentlich: Kurzatmigkeit, Gesichtsblässe
Selten: Schwitzen

Reaktionsvermögen:

Da Bromocriptin auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Müdigkeit und in sehr seltenen Fällen übermäßige Tagesmüdigkeit und Schlafattacken verursachen kann, müssen Patienten darauf hingewiesen werden, im Straßenverkehr, beim Bedienen von Maschinen sowie bei der Arbeit ohne sicheren Halt besonders vorsichtig zu sein. Patienten, bei denen übermäßige Tagesmüdigkeit und Schlafattacken aufgetreten sind, sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, durch die sie oder andere dem Risiko schwerwiegender Verletzungen ausgesetzt sein könnten. In derartigen Fällen

sollte eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie erwogen werden.

Diese Nebenwirkungen treten überwiegend nur bei hohen Dosen auf und sind in der Regel durch Dosisreduktion beherrschbar.

Nebenwirkungen bei der Anwendung im Wochenbett:

Nach der Entbindung bzw. im Wochenbett wurde in gelegentlichen Fällen über Bluthochdruck, Herzinfarkt, Krampfanfälle, Schlaganfall oder psychische Störungen berichtet.

Bei einigen Patientinnen gingen dabei einem Krampf- oder Schlaganfall starke Kopfschmerzen mit oder ohne Sehstörungen voraus. Ein Zusammenhang zwischen der Bromocriptin-Einnahme und diesen Befunden ist nicht gesichert. Trotzdem sollte der Blutdruck – vor allem in den ersten Behandlungstagen – regelmäßig kontrolliert werden. Bei Bluthochdruck sowie bei schweren, sich verstärkenden oder langanhaltenden Kopfschmerzen oder sonstigen Zeichen einer Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Nebenwirkungen bei hochdosierter Langzeitanwendung:

Bei **Langzeittherapie** traten in hohen Dosen häufig durch Kälte ausgelöste, vasospastisch bedingte Durchblutungsstörungen der Finger und Zehen auf, insbesondere bei Patienten mit einem Morbus Raynaud in der Vorgeschichte. Selten bilden sie sich unter der Behandlung mit Bromocriptin zurück, bei Umstellung der Behandlung sind sie reversibel.

Während der **Langzeitbehandlung** der Parkinson-Krankheit mit hohen Dosen von Bromocriptin wurden in einigen Fällen Pleuraergüsse und pleuropulmonale Fibrosen beobachtet. Ein Zusammenhang zwischen der Bromocriptin-Einnahme und diesen Befunden ist nicht gesichert.

Patienten mit unklaren pleuropulmonalen Symptomen sollten sorgfältig überwacht werden; sie sind anzuhalten, bei Auftreten von Hustenreiz und Atemnot den Arzt aufzusuchen.

Nach **mehrfähriger** Behandlung mit Tagesdosen von mehr als 30 mg Bromocriptin wurde bei einigen Patienten eine retroperitoneale Fibrose beobachtet. Zur Früherkennung dieser Erkrankung im noch reversiblen Stadium sollten Patienten angewiesen werden, auf entsprechende Symptome wie Rückenschmerzen insbesondere im Bereich der Nierenlage, Nierenfunktionsstörung, Beinödeme zu achten.

Bei Diagnose fibrotischer Veränderungen im Retroperitonealraum oder Verdacht darauf ist die Behandlung mit Bromocriptin zu beenden.

Es wurde berichtet, dass Patienten, die Dopamin-Agonisten einschließlich kirim[®] insbesondere in hohen Dosierungen, zur Behandlung des Morbus Parkinson angewendet haben, Zeichen von Spielsucht/pathologischem Spielen, Libidosteigerung und Hypersexualität zeigten, die allgemein bei Dosisreduktion oder mit Beendigung der Behandlung zurückgingen.

- Die Patienten sollen wegen der blutdrucksenkenden und zentralnervösen Wirkungen von Bromocriptin, welche besonders zu Beginn der Behandlung auftreten, kein Fahrzeug führen sowie beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein. Blutdruckmessungen sind in den ersten Tagen der Behandlung bei Patienten mit labilem Blutdruck ratsam.
- Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit hirnorganischen Veränderungen (Demenz) ist bei höherer Dosierung von mehr als 10 mg Bromocriptin/Tag mit dem verstärkten Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen. Dabei stehen psychotische Symptome, Herzrhythmusstörungen insbesondere bei Patienten mit Myokardinfarkt – Anamnese, sowie bei Langzeitbehandlung pulmonale Veränderungen, im Vordergrund.
- Höhere Dosen von mehr als 10 mg Bromocriptin/Tag sind insbesondere zur Behandlung der Parkinson-Krankheit erforderlich.

Zusätzliche Hinweise für 2,5 mg Tabletten:

- Bei Patienten mit Gesichtsfeldausfällen infolge von markanter Sellavergrößerung bei einem Hypophysentumor sind in erster Linie der chirurgische Eingriff, die Bestrahlung oder beides angezeigt. Bromocriptin sollte erst bei Versagen dieser Maßnahmen zur Anwendung kommen bzw. als Zusatztherapie eingesetzt werden.
- Gesichtsfeldausfälle sind eine bekannte Komplikation von Makroprolaktinomen. Die Behandlung mit Bromocriptin bewirkt eine Reduktion der Hyperprolaktinämie und führt damit häufig zu einer Verbesserung des Gesichtsfelddefektes. Bei einigen Patienten kann jedoch eine sekundäre Einschränkung des Gesichtsfeldes auftreten, obwohl sich der Prolaktinspiegel normalisierte und der Tumor zurückbildete. Die Ursache hierfür ist ein mechanischer Zug auf das Chiasma opticum, das in die nunmehr teilweise leere Sella gedrückt wird. In diesen Fällen kann eine Verbesserung des Gesichtsfelddefektes erzielt werden, wenn die Bromocriptin-Dosis reduziert wird. Dies kann zu einer gewissen Erhöhung des Prolaktinspiegels und erneutem Tumorwachstum führen. Bei Patienten mit Makroprolaktinomen, die mit Bromocriptin 2,5 mg Tabletten behandelt werden, wird eine regelmäßige Kontrolle des Gesichtsfeldes empfohlen, um frühzeitig eine sekundäre Einschränkung des Gesichtsfeldes zu erkennen und ggf. die Dosis von Bromocriptin 2,5 mg Tabletten anzupassen.
- Bei Akromegalie-Patienten mit Ulcus oder Ulcusanamnese ist beim Auftreten gastrointestinaler Störungen eine Alternativbehandlung durchzuführen.
- Da Bromocriptin bei Frauen eine durch Prolaktin bedingte Sterilität aufhebt, sollte einer nicht erwünschten Konzeption mit entsprechenden Maßnahmen vorgebeugt werden.
- Tritt bei Patientinnen nach einer abgeschlossenen Behandlung wiederum Amenorrhoe oder Galaktorrhoe auf, kann

bei bestehendem Kinderwunsch erneut mit Bromocriptin therapiert werden, wenn eine prolaktinbedingte Sterilität besteht.

- Patienten mit Makroadenomen der Hypophyse können gleichzeitig eine Hypophyseninsuffizienz aufgrund des Drucks auf die Hypophyse oder der Zerstörung von Hypophysengewebe aufweisen. Daher sollte vor der Gabe von Bromocriptin die Hypophysenfunktion und ggf. eine adäquate Substitutionstherapie eingeleitet werden. Bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz müssen Kortikoide substituiert werden. In seltenen Fällen wird die zu Amenorrhoe und Galaktorrhoe führende Hyperprolaktinämie durch ein den Hypophysenstiel komprimierendes Makroadenom verursacht, welches selbst kein Prolaktin produziert (Begleithyperprolaktinämie). Bei solchen Patientinnen ist zu beachten, dass die Behandlung mit Bromocriptin den Prolaktinspiegel senken und die Amenorrhoe bzw. Galaktorrhoe beheben kann, ohne dass das Wachstum des Adenoms gebremst wird. Bei Patienten mit Makroadenomen der Hypophyse muss die Tumorgroße sorgfältig überwacht werden. Bei Vergrößerung des Tumors muss eine chirurgische Behandlung erwogen werden.

4.9 Überdosierung

Bei der Beurteilung einer Intoxikation muss auch das Vorliegen einer Mehrfachintoxikation, beispielsweise bei Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, in Betracht gezogen werden.

a) Symptome bei Überdosierung
Bisher sind keine lebensbedrohlichen Reaktionen nach akuter Überdosierung berichtet worden. Die höchste von einem Erwachsenen eingenommene Einzeldosis betrug 225 mg Bromocriptinmesilat. Die beobachteten Symptome waren starke Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühle, orthostatische Hypotonie bis zum Auftreten von Ohnmachtsanfällen, Schwitzen, Schläfrigkeit, Halluzinationen und andere psychotische Reaktionen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Beim Verdacht eines Vergiftungsfalles sind symptomatische Maßnahmen zu ergreifen. Über mögliche resorptionsverhindernde oder eliminationsbeschleunigende Maßnahmen liegen keine Erkenntnisse vor. Wegen der schnellen Resorption kann Bromocriptin nur durch frühzeitige Magenspülung/induziertes Erbrechen, gefolgt von Aktivkohle oder Abführmitteln, aus dem Gastrointestinaltrakt entfernt werden. Initial auftretende individuell stark ausgeprägte Intoxikationserscheinungen wie Übelkeit und orthostatische Hypotonie können durch die Gabe von Dopamin-Antagonisten (z. B. Metoclopramid) aufgefangen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Dopamin-Agonist
ATC-Code: N04 BC01

Bromocriptin ist ein peptid-substituiertes Ergotalkaloid-Derivat mit Dopamin-agonistischer Wirkung und hoher Affinität zu den D₂-Rezeptoren, die nicht an das Adenylcyclase-System gekoppelt sind.

Wie in verschiedenen tierexperimentellen Modellen gezeigt wurde, stimuliert Bromocriptinmesilat diese Rezeptoren an den lactotrophen Zellen der Hypophyse. Beim Menschen hemmt es die Sekretion des Hypophysenvorderlappen-Hormons Prolaktin, ohne die übrigen hypophysären hormonellen Funktionen zu beeinflussen. Jedoch kann bei Akromegalie-Patienten eine Senkung der Wachstumshormonspiegel durch die Stimulierung der Dopaminrezeptoren erreicht werden. Dies führte in 30–50 % der Fälle zu einer Suppression der Wachstumshormonspiegel und in ca. 70 % der Fälle zur Schrumpfung der Prolaktin-produzierenden Hypophysenadenome.

Im nigrostriatalen System führt Bromocriptin zur postsynaptischen Dopamin-Rezeptor-Stimulation, insbesondere dann, wenn die betroffenen Patienten initial auf Levodopa angesprochen haben, aber nicht befriedigend eingestellt werden konnten.

Die Auswertung von 1410 Schwangerschaftsverläufen (1213 = 86 % Lebendgeburten) beim Menschen ergab keine Hinweise, dass der Einsatz von Bromocriptin zur Behandlung der weiblichen Sterilität zu einer erhöhten Abort- oder Missbildungsrate oder zu einem Anstieg der Mehrlingsschwangerschaften im Vergleich mit der Normalpopulation führt.

Bisher sind keine Fehlbildungen sowie negative Auswirkungen auf die intrauterine und postnatale Entwicklung bei den exponierten Kindern beobachtet worden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral appliziertes Bromocriptin wird rasch resorbiert. Der resorbierte Anteil liegt zwischen 30–40 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa 1,0 Stunde erreicht. Diese betragen nach einer Dosis von 2,5 mg Bromocriptin 0,1–0,3 ng/ml. Die Proteinbindung beträgt etwa 95 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 27 l, die Plasmaclearance 132 l/h.

Bromocriptin unterliegt einem hohen „first-pass“-Effekt (ca. 90 %).

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt in der α -Phase etwa 1 Stunde, in der β -Phase etwa 38 Stunden.

Die Elimination erfolgt überwiegend als Metabolite biliär. Diese sind bislang nicht identifiziert worden.

Etwa 82–94 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden und nur 6 % im Urin. Etwa 5–10 % der resorbierten Wirkstoffmenge sind im systemischen Kreislauf als unveränderte Substanz nachweisbar.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann die Eliminationsgeschwindigkeit verlangsamt und daher eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Obwohl keine Untersuchungen darüber vorliegen, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz wegen der geringen renalen Ausscheidung keine Kumulation des Wirkstoffes bzw. der Metabolite zu erwarten.

Bromocriptin durchdringt die Bluthirnschranke sowie die Plazentaschranke. Es wird in die Muttermilch sezerniert und hemmt durch seine Prolaktin-senkenden Eigenschaften die Milchproduktion.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz

Nach oraler Einnahme liegt die Bioverfügbarkeit bei etwa 4,4 %.

Eine im Jahr 1995 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 männlichen Probanden im Alter zwischen 21 und 40 Jahren, ergab im Vergleich zum Referenzpräparat, (cross-over-Studie, multiple dose):

	Testpräparat ¹⁾	Referenzpräparat ¹⁾
maximale Plasmakonzentration (C _{max}): [geom. Mittel (geom. % VK)]	149,3 pg/ml (67,6 %)	159,4 pg/ml (76,8 %)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}): [Median (Streubereich)]	1,5 h (0,5–4)	2,00 h (1–5)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC _{0-∞}): [geom. Mittel (geom. % VK)]	653,1 h × pg/ml (66,0 %)	674,7 h × pg/ml (65,8 %)

(Angabe der Werte als Mittelwert)

¹⁾ Applikation von jeweils 2 Tabl. zu je 2,5 mg Bromocriptin, entsprechend einer Gesamtdosis von 5 mg Bromocriptin

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Langzeituntersuchungen an Ratten fand sich bei der weiblichen Ratte nach einem Jahr eine Plattenepithelmetaplasie im Endometrium. Dieser Befund wird auf die Hemmung der Prolaktinsekretion der Substanz beim alternden Tier zurückgeführt, wobei das Estrogen/Progesteron-Gleichgewicht gestört wird.

Für Bromocriptinmesilat liegt eine umfassende Mutagenitätsprüfung vor. Die durchgeführten In-vivo- und In-vitro-Tests verliefen negativ.

Untersuchungen an Ratten und Kaninchen, denen Bromocriptin während der Embryogenese verabreicht wurde, haben keine Anhaltspunkte für ein teratogenes oder sonstiges embryotoxisches Potential ergeben. Bromocriptin hat bei männlichen Tieren keinen Effekt auf die Keimzellen, die Fortpflanzungsfähigkeit und die Entwicklung der Nachkommen. Die Verabreichung hoher Dosen während des letzten Trächtigkeitstrittels führte bei Ratten zu einer geringeren Überlebensrate der Jungtiere, was möglicherweise auf die verringerten Prolaktinspiegel und damit verbundene Störungen der Milchproduktion zurückgeht. Die postnatale Entwicklung der Nachkommen wurde durch eine Bromocriptin-Exposition während der pränatalen Entwicklung nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Povidon*, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Weinsäure (Ph. Eur.)

* Viskosität 1,163–1,2 (1 % wässrige Lösung)

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Tabletten sind lichtgeschützt im Braunglasfläschchen aufzubewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasfläschchen/Stopfen mit Trockenmittel zu 30 und 100 Tabletten kirim[®] 2,5 zusätzlich: Anstaltspackung mit 300 Tabletten (10 Braunglasfläschchen mit je 30 Tabletten)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Straße 106
60389 Frankfurt/M
Telefon: (069) 47873-0
Telefax: (069) 47873-16
www.hormosan.de
Info@hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

42020.00.00
40265.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.08.1998/28.03.2003
09.03.1998/28.03.2003

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin